Teicoplanine Labatec® i.v., i.m.

Composition

Principe actif: Teicoplaninum.

Excipient: Natrii chloridum.

Solvens: Aqua ad iniectabilia 3 ml (solvant).

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Poudre pour solution injectable/ pour perfusion:
Teicoplaninum (Praeparatio cryodesiccata) 200 mg par flacon perforable.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement des infections à gram-positif en cas de résistance à la méticilline ou aux céphalosporines, d'allergie à la pénicilline ou chez des patients n'ayant réagi ni aux pénicillines ni aux céphalosporines.

Traitement de première intention en cas de suspicion de germes résistants à la méticilline (après réception du résultat du test de sensibilité, le traitement sera adapté en conséquence).

Administration par voie orale en cas d'une entérocolite pseudomembraneuse due à Clostridium difficile.

Aux conditions ci-dessus, Teicoplanine Labatec est indiqué en cas de:
- endocardite,
- ostéomyélite,
- infections des voies respiratoires,
- infections de la peau et des parties molles,
- septicémie,
- prévention de l'endocardite avant interventions de chirurgie dentaire, en cas d'allergie à la pénicilline

Il faut parfois effectuer des cultures, pour déterminer les germes en cause et leur sensibilité à la teicoplanine.

Posologie/Mode d'emploi

Administration

Intraveineuse: injection lente 1 min. ou en perfusion pendant 30 min.;

intramusculaire;

orale (dans le traitement de l'entérocolite pseudomembraneuse).

Intervalle entre les doses

En général, Teicoplanine Labatec est administré une fois par jour.

Dans le cas d'infections sévères, on peut administrer une seconde dose le premier jour afin d'atteindre plus rapidement une concentration sérique élevée.

Traitement

Adultes

Gravité de l'infection	Moment	Posologie par jour
Moyenne	premier jour i.v. jours suivants i.v. ou i.m.	400mg (6 mg/kg) 200 mg (3 mg/kg)
Grave	premier jour i.v. jours suivants i.v.	400mg/12h (6 mg/kg/12 h) 400 mg (6 mg/kg)

Infections moyennes: infections de la peau et des parties molles, infections des voies urinaires.

Infections graves: septicémie, endocardite, ostéomyélite, arthrite septique, infections chez les patients sous traitements immunosuppresseurs.

En cas de monothérapie des endocardites à S. aureus une posologie d'entretien de 12 mg/kg est nécessaire dès le 2ème jour.

Toxicomanie due à des drogues injectables (monothérapie des endocardites à S. aureus)

La posologie doit être déterminée individuellement et il faut maintenir des taux plasmatiques de plus de 20 mg/l.

Sujets âgés

Même posologie que pour les «Adultes». En cas d'insuffisance rénale: voir «Posologies spéciales».

Enfants de moins de 12 ans

Teicoplanine Labatec peut être administré pour le traitement des infections à gram-positif chez les enfants et les nourrissons de plus de 2 mois. (Posologie pour les nouveau-nés: voir tableau ci-dessous.)

Gravité de l'infection	Moment	Posologie par jour
Moyenne/grave/ neutropénie i.v.	premier jour	10 mg/kg/12 h
Légère à moyenne	jours suivants	6 mg/kg i.v.
Grave/neutropénie	jours suivants	10 mg/kg i.v.

Nouveau-nés

Moment	Posologie par jour
Premier jour	16 mg/kg (dose unique) i.v.
Jours suivants	8 mg/kg/j i.v.

Posologies spéciales

Prévention de l'endocardite avant interventions de chirurgie dentaire

Adultes: 400 mg intraveineux lors de l'induction de l'anesthésie.

On recommande l'association à un aminoglycoside pour les patients porteurs de prothèse valvulaires cardiaques.

Péritonite secondaire à une dialyse péritonéale chronique ambulatoire (DPCA)

1er et 2ème jour: 50 mg/2 l de liquide de dialyse;

à partir du 3ème jour: 25 mg/2 l de liquide de dialyse.

L'excrétion de la teicoplanine par le liquide péritonéal est lente.

Entérocolite pseudomembraneuse

Pendant 10 jours: 2× 100 mg p.o./jour (toutes les 12 heures).

Insuffisance rénale

Une adaptation des doses est nécessaire à partir du quatrième jour seulement, selon le schéma suivant:

Insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min):

Donner la moitié de la dose habituelle (soit en doublant l'intervalle entre les doses ou en diminuant de moitié chaque dose unitaire).

Insuffisance rénale grave (Clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min ou chez des patients en hémodialyse):

La posologie est calculée suivant la formule suivante:

Dose d'entretien =

Clairance de la créatinine $_{(patient)}$ × Dose normale/ Clairance de la créatinine $_{(normale)}$

Chez les hémodialysés, on conseille le premier jour une dose d'attaque de 800 mg suivie d'une dose de 400 mg une fois par semaine le 8ème et le 15ème jour. Dans le cas des infections menaçant le pronostic vital, l'intervalle entre les doses peut être réduit. Après la dose d'attaque de 800 mg, on peut administrer 400 mg le 2ème, 3ème, 5ème et 12ème jour et, si nécessaire en fin de traitement, une fois par semaine.

La teicoplanine n'est pas dialysable.

Traitement concomitant

L'association à un médicament bactéricide approprié est indiquée (p.ex. aminoglycoside, ceftazidime ou rifampicine) lorsqu'un effet bactéricide maximal est nécessaire (p.ex. en cas d'endocardite staphylococcique) ou en cas d'infection mixte avec des germes gram-négatifs (p.ex. dans le traitement empirique d'un état fébrile en cas de neutropénie).

Durée du traitement

La durée du traitement sera fonction de la nature et de la gravité de l'infection, de même que de l'évolution clinique. Après la disparition de la fièvre ou atténuation des symptômes, le traitement sera encore poursuivi pendant au moins 3 jours.

En cas d'endocardite et d'ostéomyélite, on recommande un traitement de 3 semaines au minimum.

Le traitement oral des entérocolites pseudomembraneuses provoquées par C. difficile est recommandé pour un minimum de 10 jours.

Teicoplanine Labatec ne doit pas être administré plus de 4 mois.

Concentrations plasmatiques

Si l'on dose les concentrations plasmatiques minimales (immédiatement avant l'administration de la dose suivante) en cas d'infections graves (adultes et enfants), les valeurs doivent se situer entre 5–15 mg/l.

La concentration plasmatique minimale chez les toxicomanes (par drogues injectables) doit être supérieure à 20 mg/l.

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'égard du médicament.

En l'absence de données cliniques, Teicoplanine Labatec ne doit pas être injecté dans l'espace sous-arachnoïdien.

Mises en garde et précautions

En cas d'hypersensibilité connue à l'égard de la vancomycine, n'employer Teicoplanine Labatec qu'avec prudence; une allergie croisée est possible. Un «Red Man Syndrome» sous vancomycine n'est pas une contre-indication pour Teicoplanine Labatec.

En cas d'insuffisance rénale une adaptation des doses est nécessaire et le traitement doit être suivi avec prudence (voir «Posologies spéciales»).

En cas de traitement plus long que d'habitude, il s'agira de contrôler de routine la formule sanguine, les fonctions hépatiques, rénales et auditives spécialement en cas d'insuffisance rénale et/ou de traitement simultané ou antérieur par des médicaments neuro- et/ou néphrotoxiques, comme les aminoglycosides, la colistine, l'amphotéricine, la cyclosporine, le cisplatine, le furosémide, ou l'acide étacrynique. (Il n'y a pas de toxicité synergique en cas d'association avec Teicoplanine Labatec.)

Interactions

Au cours d'études cliniques, de nombreux patients ont reçu de la teicoplanine en même temps que d'autres antibiotiques, antihypertenseurs, traitements à visée cardiaque ou antidiabétiques. Il n'y a eu aucun indice en faveur d'interactions, et en particulier aucun indice d'un synergisme oto- ou néphrotoxique chez les patients qui ont reçu simultanément un aminoglycoside.

Dans des études chez l'animal, aucune interaction avec le diazépam, le thiopental, la morphine, l'halothane ou des substances agissant comme blocs neuromusculaires n'a été mise en évidence.

Grossesse/Allaitement

On ne dispose pas de données cliniques chez la femme enceinte.

Dans les études de reproduction chez l'animal, la teicoplanine n'a eu aucune répercussion sur la fertilité, et ne s'est avéré ni tératogène ni embryotoxique.
En cas de grossesse certaine ou probable, de même qu'en période d'allaitement, il ne faut malgré tout pas avoir recours à Teicoplanine Labatec, sauf en cas de nécessité claire.

On ignore encore s'il passe le placenta ou dans le lait maternel.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Des vertiges et de l'obnubilation doivent être pris en considération.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants, ou effets secondaires, sont apparus au cours d'un traitement par Teicoplanine Labatec (les pourcentages se réfèrent à 1431 patients):

Infections
Surinfection (prolifération de germes non sensibles).

Modifications hématologiques
Eosinophilie 0,8%, thrombopénie 0,3%, leucopénie 0,4%, neutropénie, thrombocytose et des rares cas d'agranolocytose réversible.

Hypersensibilité
Voir «Peau et annexe». Cas isolés de rigidité, de bronchospasme, d'angiooedème et de réactions anaphylactiques/ choc anaphylactique.

Système nerveux
Confusion 0,5%, céphalées 0,3%, convulsions après injection dans l'espace sous-arachnoïdien.

Audition et organe de l'équilibre
Hypoacousie peu prononcée, bourdonnements d'oreille ou altération de la fonction vestibulaire 0,4%.

Tractus gastro-intestinal
Nausée ou vomissement 0,6%, diarrhée 0,5%.

Foie
Augmentation transitoire des transaminases et/ou de la phosphatase alcaline 2,0%. Hépatite choléstatique 0,1%.

Peau et annexe
Exanthème, érythème ou prurit 2,4%, fièvre 1,4%, urticaire et des cas isolés de dermatite exfoliatrice, de nécrolyse épidermique toxique et d'érythème polymorphe ainsi que de syndrome de Stevens-Johnson. Les accidents sous perfusion, tels qu'érythème ou flush tronculaire, ont été rarement observés chez des patients jamais encore traités par la teicoplanine. Lors d'une réexposition avec un débit de perfusion et/ou une concentration en teicoplanine inférieurs, ces accidents ne se sont pas reproduits.

Ils n'ont pas été spécifiques d'une concentration ni d'un débit de perfusion quelconques.

Reins
Augmentation passagère de la créatininémie 0,3%, très rarement un arrêt rénal.

Réactions locales
Douleur 1,5%, phlébite 0,9%, érythème 0,3%, abcès au site d'injection après administration i.m.

Surdosage

Le traitement d'un surdosage est symptomatique. Teicoplanine Labatec n'est pas dialysable.

Deux enfants de quatre et huit ans en agranulocytose ont reçu par mégarde plusieurs doses de 100 mg/kg/jour. Malgré de très hautes concentrations plasmatiques (jusqu'à 300 mg/l), aucun symptôme ni examen de laboratoire pathologiques ne sont apparus.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01XA02

Mécanismes d'actions/pharmacodynamie

Teicoplanine Labatec est un glycopeptide dont le spectre d'action est représenté par les bactéries à gram positif aérobies et anaérobies.

L'activité antibactérienne procède de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.

Microbiologie

En général, l'activité de la teicoplanine est celle d'un bactéricide. Dans certains cas exceptionnels, (entérocoques, listeria monocytogènes et staphylocoques à coagulase négatif isolés), la teicoplanine a une action bactériostatique.

La teicoplanine agit entre autres sur les staphylocoques (y compris ceux qui sont résistants à la méticilline ou autres antibiotiques bêta-lactames), streptocoques, entérocoques, listeria monocytogènes, micrococques, corynébactéries du groupe JK et les bactéries anaérobies à gram positif, le Clostridium difficile y compris.

Concentrations minimales inhibitrices des bactéries sensibles

Espèce	CMI 90 mg/l
Staphylococcus aureus	0,39–3,12
Staphylococcus epidermidis	1,50–12,5
Streptococcus pyogenes	0,03–0,2
Streptococcus groupes B, C, E, F, G	0,12–0,2
Streptococcus groupe D	0,20–3,1
Streptococcus pneumoniae	0,10–0,2
Corynebacterium JK	0,80–1,6
Clostridium difficile	0,12–0,8
Listeria monocytogenes	0,80

Les tests de sensibilité sont effectués par la méthode Kirby-Bauer avec des disques de 6 mm (avec une charge de 30 µg de teicoplanine).

Les zones d'inhibition suivantes représentent les valeurs normales (Valeurs CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute):

zone d'inhibition ≥14 mm : souche sensible;
zone d'inhibition >10–<14mm : souche relativement sensible;
zone d'inhibition ≤10 mm : souche résistante.

La teicoplanine n'a aucune action sur les bactéries à gram négatif.

Une synergie en bactéricidie a été démontrée in vitro avec les aminoglycosides et l'imipénem, un effet additif avec la rifampicine et la ceftazidime.

In vitro, il n'a pas été possible d'obtenir de résistance «one-step», et une résistance «multi-step» seulement après 11–14 passages successifs en culture cellulaire. Donc un développement d'une résistance pendant le traitement est peu probable.

Pas de résistance croisée avec d'autres classes antibiotiques (les bêta-lactamines, aminoglycosides, tétracyclines, la rifampicine ou le chloramphénicol).

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

Administrée par voie orale, la teicoplanine n'est pas absorbée. 40% de la dose administrée par voie orale se retrouve sous une forme active dans les fèces. L'administration de la teicoplanine doit se faire par voie parentérale pour la thérapie systémique et par voie orale pour le traitement d'une entérocolite pseudomembraneuse.

Après une seule injection intramusculaire (3–6 mg/kg), la biodisponibilité est supérieure à 90% de la valeur obtenue après une injection intraveineuse.

Distribution

Courbe biphasique de la concentration plasmatique après administration intraveineuse chez l'homme (3–6 mg/kg) avec:

- demi-vies de distribution: 0,6 h et 22 h;
- demi-vie d'élimination: 70–150 h;
- clairance plasmatique totale: 13,6 ml/h/kg;
- clairance rénale: 10,9 ml/h/kg;
- volume de distribution au «steady-state»: 1,2 l/kg;
- concentration plasmatique au «steady-state»: 14 mg/l;
- liaison aux protéines: 90–95%.

Avec une dose d'attaque de 6 mg/kg/12 heures, les concentrations sériques maximales et minimales atteintes sont dans la gamme de 46 à 16 mg/l après la 4ème dose.

Diffusion rapide dans la peau, l'exsudat contenu dans les vésicules, le myocarde, le tissu pulmonaire, le liquide pleural, les os, le liquide synovial et les leucocytes.

Elle ne diffuse pas dans les hématies et à peine dans le L.C.R.

On ne sait pas si la substance passe dans le lait maternel ou traverse la barrière placentaire.

Métabolisme/Elimination

Aucun métabolite n'a été identifié; 80% env. d'une dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine.

Clairance rénale: 10,9 ml/h/kg.

La demi-vie d'élimination prolongée permet une administration une fois par jour (exception: dose d'attaque).

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants:
Chez les enfants de moins de 12 ans, l'excrétion de la teicoplanine est plus rapide.

Toxicomanie due à des drogues injectables:
Clairance rénale: 15,4 ml/h/kg (9,3–21,7). Demi-vie d'élimination: 29,7–183 h.

Chez les insuffisants rénaux:
Voir «Posologies spéciales».

Données précliniques

Lors de l'administration durant le développement embryonnaire, un nombre accru de mort-nés a été constaté chez le rat à des posologies très élevées. On ne dispose pas d'expériences chez l'être humain.

Les études de reproduction effectuées n'ont mis en évidence aucun indice d'effet tératogène ou foetotoxique de la teicoplanine.

Une atteinte de la fertilité n'a pas été constatée.

Comme il a pu être démontré au moyen des systèmes procaryotiques et eukaryotiques dans le cadre des études de mutagénicité, la teicoplanine ne possède pas d'effet mutagène.

Les résultats des études de carcinogénicité ne sont pas disponibles.

Remarques particulières

Incompatibilités

Les solutés de teicoplanine et d'aminoglycosides sont incompatibles et ne doivent donc pas être mélangés avant l'injection. Par contre, les deux solutés sont compatibles dans le liquide de dialyse et peuvent être utilisés pour traiter la péritonite secondaire à une dialyse péritonéale chronique ambulatoire.

Le médicament ne doit être mélangé qu'avec les préparations mentionnées sous rubrique «Instructions pour la manipulation».

Conservation

Protéger de la chaleur.

Conservation à température ambiante (15–25 °C).

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur le récipient avec la mention «EXP».

Sous l'angle microbiologique, les solutions doivent être utilisées aussitôt après leur préparation, même si la reconstitution a été faite dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Faute de quoi c'est à l'utilisateur d'assumer la responsabilité du délai et des conditions de conservation.

«In-use», la stabilité chimique et physique a été démontrée:

- jusqu'à 48 heures à température ambiante (25 °C) en solution aqueuse ;

- jusqu'à 24 heures à température ambiante (25 °C) dans une solution de dextrose 5%;

- jusqu'à 24 heures à température ambiante (25 °C) dans une solution saline (NaCl) 0,9% et jusqu'à 7 jours au
réfrigérateur (2–8 °C) ;

- jusqu'à 24 heures à température ambiante (25 °C) dans une solution de Ringer-lactate et jusqu'à 7 jours au réfrigérateur (2–8 °C).

Traitement oral

Utiliser la solution immédiatement.

Conserver soigneusement les médicaments.

Tenir hors de la portée des enfants.

Instructions pour la manipulation

Préparation de la solution pour injection

Injecter lentement 3 ml du contenu de l'ampoule de solvant prévu dans le flacon de teicoplanine et l'agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Eviter la formation de mousse. Mais s'il y a malgré tout de la mousse, laisser reposer le flacon 15 min. environ.

La solution préparée est isotonique avec le plasma et présente un pH de 7,5. Concentrations: 200 mg/3 ml de solvant (flacons perforables de 200 mg).

Préparation de la solution pour perfusion

Diluer la solution pour injection dans l'une ou l'autre des solutions suivantes:

Solution saline (NaCl) 0,9%, solution de Ringer-lactate, solution Hartmann, solution de glucose 5%, solution de chlorure de sodium 0,18% et glucose 4% (utiliser immédiatement).

Préparation de la solution pour l'administration par voie orale

Le contenu d'un flacon perforable (200 mg) est dilué dans 30 ml d'eau. La solution est administrée en la faisant boire au malade ou au moyen d'une sonde naso-gastrique.

Numéro d'autorisation

59765 (Swissmedic).

Présentation

Teicoplanine Labatec i.v. i.m. poudre 200 mg : flacon perforable (10 mL) 1 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Septembre 2009.